

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
11 augustus 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2871536

Datum
30 oktober 2008

Ons kenmerk
PAK/28100771

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 08/23: methylnaltrexon (Relistor®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 11 augustus 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot methylnaltrexon (Relistor®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/23 dat als bijlage is toegevoegd.

Methylnaltrexon (Relistor®) injectievloeistof 20 mg/ml is bestemd voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is.

Volgens CFH-rapport 08/23 is methylnaltrexon niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Methylnaltrexon heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is. De doelmatigheid van methylnaltrexon ten opzichte van beste ondersteunende zorg is voldoende onderbouwd. De opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten die naar schatting na vijf jaar minimaal € 3.9 miljoen en maximaal € 8.5 miljoen per jaar zullen bedragen.

Omdat het voor de hand ligt dat zich bij methylnaltrexon 'off-label'-gebruik kan voordoen, heeft de fabrikant een risicobeheersingplan ontwikkeld om het risico op 'off label'-gebruik, misbruik door verslaafden en behandelingsfouten te minimaliseren. Hoewel 'off label'-gebruik een reële mogelijkheid is, is het CVZ van oordeel dat nadere voorwaarden voor methylnaltrexon niet aangewezen zijn. Het CVZ is van oordeel dat het risicobeheersingplan voldoende potentie heeft om ongecontroleerd 'off label'-gebruik te beperken.

Daarnaast zal het CVZ de ontwikkeling van het aantal voorschriften methylnaltrexon via de GIP-databank volgen en de uitkomsten vergelijken met de gegevens die in de kostenconsequentieraming zijn opgenomen. Indien de resultaten van deze vergelijking hiertoe aanleiding geven, zal het CVZ u alsdan adviseren om methylnaltrexon te plaatsen op bijlage 2.

Concluderend adviseren wij u om methylnaltrexon op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/23

methylnaltrexon (Relistor®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 27 oktober 2008

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28075090

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. methylnaltrexon (Relistor®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
	.
2	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
3	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
3	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
	.
3	2.d.1. Kostenconsequentieraming
3	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 11 augustus 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Relistor®
3. FarmacoEconomisch rapport Relistor®
4. Kostenconsequentieraming Relistor®

1. Inleiding

In de brief van 11 augustus 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Relistor®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. methylnaltrexon (Relistor®)

Samenstelling

Methylnaltrexon(bromide), injectievloeistof 20 mg/ml: 0,6 ml (= 12 mg)

Geregistreerde indicatie

Behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Volgens de fabrikant is methylnaltrexon niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel binnen het GVS. Omdat methylnaltrexon een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en een onvoldoende respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia hebben, stelt de fabrikant voor methylnaltrexon te plaatsen op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de behandeling van obstipatie zijn verschillende soorten laxantia beschikbaar. Bij (chronisch) gebruik van opioïden wordt geprobeerd obstipatie te voorkómen door, naast algemene maatregelen zoals aanpassing voeding en voldoende beweging, preventief één of meerdere laxantia toe te dienen zolang de therapie met opioïden duurt. Deze maatregel blijkt in de praktijk niet altijd afdoende. Vooral bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen is het risico van opioïd-geïnduceerde obstipatie groter vanwege de algehele conditie (bedlegerigheid, weinig voeding en vocht, zwakte). Comorbiditeit en comedicatie kunnen de obstipatie daarnaast verergeren. Ernstige obstipatie kan in zo'n situatie makkelijker leiden tot complicaties zoals fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie, pseudo-obstructie met anorexie, urineretentie met overloopincontinentie, en verwardheid. Wel kan het risico van opioïd-geïnduceerde obstipatie worden verkleind door een optimaal laxansregime in te stellen. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia

in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd. In het algemeen wordt geadviseerd een combinatie toe te passen van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt. Methylnaltrexon zou bij de hierboven omschreven categorie patiënten kunnen worden toegepast om bij onvoldoende effectiviteit van een laxansregime de defecatie op gang te krijgen en te houden en zo het risico van complicaties te verkleinen. Hiervoor zijn op dit moment geen andere geneesmiddelen beschikbaar. In dit rapport kan methylnaltrexon daarom niet worden vergeleken met enig ander geneesmiddel voor de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid.

2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Methylnaltrexon is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en kan daarom niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Er moet worden beoordeeld of methylnaltrexon in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Methylnaltrexon geeft bij ongeveer de helft van de patiënten met gevorderde ziekte, die palliatieve zorg krijgen en opioïd-geïnduceerde obstipatie hebben, een defecatie binnen 4 uur na subcutane toediening. Het effect is statistisch significant beter dan placebo. Op de secundaire eindpunten 'de mediane tijd tot defecatie na de eerste dosis' en 'het percentage patiënten met ≥ 3 defecaties per week' was methylnaltrexon eveneens statistisch significant beter en ook klinisch relevant. Toepassing van methylnaltrexon gaat niet gepaard met een vermindering van de analgesie of met onttrekkingsverschijnselen. Er is wel nader onderzoek gewenst naar de werkzaamheid/effectiviteit bij verschillende opioïden, waarbij in de baseline karakteristieken ook gelet wordt op relevante comedicatie en comorbiditeit. Voorts dient het belang van een goed laxansbeleid tijdens gebruik van een opioïd onder de aandacht te worden gebracht. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd..

Tijdens kortdurend gebruik van methylnaltrexon in de klinische onderzoeken zijn met name maag-darmklachten naar voren gekomen zoals buikpijn, misselijkheid, flatulentie en diarree.

Met methylnaltrexon is beperkte ervaring opgedaan.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie heeft methylnaltrexon bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en een onvoldoende respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia hebben, een therapeutische meerwaarde.

2.c.

2.c.1. Beoordeling doelmatigheid

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van methylnaltrexon ten opzichte van beste ondersteunende zorg voldoende is onderbouwd.

De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

1. De schatting van de effectiviteit op 48 uur is onduidelijk beschreven;
2. De overige verpleegkundige kosten worden geschat op basis van een rapport met beperkte informatie over de gebruikte onderzoeksmethodieken.
3. Bij de uitvoering van de probabilistische gevoeligheidsanalyse dienen zowel de effectiviteit als de kosten en utiliteiten te worden gevarieerd.

2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van methylnaltrexonbromide ten opzichte van beste ondersteunende zorg voldoende is onderbouwd.

2.d.

2.d.1. Kostenconsequentieraming

Zie voor details de bijgevoegde kostenconsequentieraming.

2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van methylnaltrexonbromide in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen na vijf jaar minimaal circa €3.9 miljoen per jaar en maximaal circa €8.5 miljoen op jaarbasis. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen:

- de schatting van het aantal palliatieve patiënten, dat opioïden gebruikt en ondanks optimaal gebruik van laxantia nog steeds obstipatieproblemen heeft;
- de beschikbaarheid van de voorgevulde 8 mg spuit'
- off-label gebruik van methylnaltrexonbromide.

Indien het off-label gebruik niet beperkt wordt kan dit mogelijk leiden tot een verdubbeling van de meerkosten zoals deze nu in de kostenconsequentieraming worden berekend.

3. Conclusie

Methylnaltrexon is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat het in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Methylnaltrexon heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en onvoldoende respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia hebben. De doelmatigheid is voldoende onderbouwd. Opname gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmaco Economisch rapport methylnaltrexon (Relistor®) bij de indicatie opioïdgeïnduceerde obstipatie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel methylnaltrexon (Relistor®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling In de base-case analyse wordt methylnaltrexon vergeleken met beste ondersteunende zorg.

Effecten De effecten van de behandelingen werden uitgedrukt in gewonnen jaren zonder obstipatie en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). Voor een levenslange tijdshorizon resulteert behandeling met methylnaltrexon in 0,10 gewonnen jaren zonder obstipatie en een betere kwaliteit van leven (0,029 QALY) ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

Kosten Direct medische kosten werden in de analyse meegenomen. Directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverlies) zijn niet meegenomen. De totale kosten van behandeling zijn € 7.138 voor methylnaltrexon en € 6.170 voor beste ondersteunende zorg.

Doelmatigheid De fabrikant rapporteert een incrementele kosten-effectiviteitsratio (IKER) van €9.289 per gewonnen jaar met obstipatie en een incrementele kosten-utiliteitsratio (IKUR) van €33.464/QALY voor behandeling van methylnaltrexon versus beste ondersteunende zorg.

Eindconclusie De fabrikant claimt dat in vergelijking met beste ondersteunende zorg methylnaltrexon klinische voordelen (in de vorm van een langere tijd zonder obstipatie) en toegenomen kwaliteit van leven biedt tegen een acceptabele prijs.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van methylnaltrexon ten opzichte van beste ondersteunende zorg voldoende is onderbouwd.

De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

1. De schatting van de effectiviteit op 48 uur is onduidelijk beschreven;
2. De overige verpleegkundige kosten worden geschat op basis van een rapport⁵ met beperkte informatie over de gebruikte onderzoeksmethodieken.
3. Bij de uitvoering van de probabilistische gevoeligheidsanalyse dienen zowel de effectiviteit als de kosten en utiliteiten te worden gevarieerd.

2. Inleiding

Methylnaltrexon is geregistreerd voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke handeling met laxantia onvoldoende effect heeft gehad. In deze economische evaluatie wordt de kosteneffectiviteit van methylnaltrexon vergeleken met beste ondersteunende zorg. Middels een modelstudie, waarbij relevante gegevens (voor gewonnen dagen zonder obstipatie, kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren en kosten) vanuit verschillende bronnen wordt gecombineerd, heeft de fabrikant zowel een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen richtlijn voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie beschikbaar. De meeste informatie is te vinden in richtlijnen voor palliatieve zorg. Er is in Nederland één landelijke richtlijn voorhanden, waarin deze problematiek aan de orde komt. Deze richtlijn is gebaseerd op literatuur en consensus en wordt onderschreven door de 'Vereniging van Integrale Kanker Centra' (VIKC).¹ In eerste instantie wordt de nadruk gelegd op de preventie van obstipatie bij opioïdgebruik met niet-medicamenteuze behandeling en met gebruik van laxantia. In het geval dat onvoldoende effect wordt bereikt kan een combinatie van laxantia worden geprobeerd en/of overgeschakeld worden op een ander opioïd (opioïdrotatie). Methylnaltrexon is geregistreerd voor toepassing wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende effect heeft gehad. Hierbij wordt methylnaltrexon toegevoegd aan het laxantiaregime om complicaties zoals het optreden van manuele disimpactie te voorkomen. Hiervoor is op dit moment geen ander geneesmiddel of niet-medicamenteuze behandeling beschikbaar. In de economische evaluatie wordt methylnaltrexon daarom alleen vergeleken met beste ondersteunende zorg.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een cohort palliatieve patiënten met obstipatie waarbij laxantia falen. De gekozen studiepulatie komt overeen met de patiëntenpopulatie uit de klinische registratiestudie voor methylnaltrexon en de indicatie zoals is benoemd in het farmacotherapeutisch rapport.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepulatie..

3.c. Studieperspectief

De fabrikant geeft aan dat er gekozen is voor een third-party-payer-perspectief. Er worden dus geen directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten, zoals productiviteitskosten en kosten van mantelzorg meegenomen. De fabrikant geeft aan dat er geen informatie is meegenomen over deze kosten. De fabrikant suggereert dat als deze kosten zouden worden meegenomen in de economische evaluatie dit de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) voor methylnaltrexon positief zou beïnvloeden. Er is echter geen onderbouwing voor deze stelling opgenomen.

Conclusie: De fabrikant dient in principe te kiezen voor het maatschappelijk perspectief. De CFH is van oordeel dat de fabrikant onvoldoende heeft onderbouwd waarom in deze economische evaluatie niet is gekozen voor het maatschappelijk perspectief. De CFH is echter wel van oordeel dat het meenemen van deze niet-medische kosten, zoals productiviteitskosten, bij deze palliatieve patiënten geen grote impact zal hebben op de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit.

3.d. Analyse periode

De gekozen tijdshorizon is het gehele resterende leven van de patiënt, hetgeen volgens de fabrikant voor deze patiënten minder dan een jaar omvat. In de EPAR staat ook omschreven dat de overleving van deze patiënten varieert tussen de 1 en 6 maanden.²

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon.

3.e. Modellering

De fabrikant heeft een beslisboom gebruikt, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen therapie met methylalntrexon en de standaardbehandeling (beste ondersteunende zorg). Vervolgens worden de patiënten onderverdeeld in patiënten die een complete defaecatie hebben binnen 4 uur, tussen 4 en 24 uur, tussen 24 en 48 uur, en geen complete defaecatie binnen 48 uur. Vervolgens wordt de behandeling minimaal zes keer herhaald (elke twee dagen). Indien de behandeling niet effectief is in deze periode wordt de behandeling gestopt. Indien de behandeling wel effectief is wordt deze vervolgd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen model.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

De fabrikant heeft zowel een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) (in termen van kosten per gewonnen uren/dagen zonder obstipatie) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) (in termen van kosten voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensdagen en -jaren (QALY's)) uitgevoerd, hetgeen in overeenstemming is met de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechnieken.

4.b. Effectparameters

Het effect van de te vergelijken behandelingen wordt uitgedrukt in uren en dagen zonder obstipatie en voor kwaliteit gecorrigeerde levensdagen en -jaren (QALY's) .

Gewonnen uren/dagen zonder obstipatie:

De berekening van het aantal uren en dagen zonder obstipatie is gebaseerd op de gegevens uit de registratiestudie.³ De 4-uurs effectiviteitsdata zijn direct terug te vinden in deze studie, de 24-uurs effectiviteitsdata worden genoemd in de tekst van de publicatie van de registratiestudie.³ De 48-uurs effectiviteitsgegevens zijn geschat uit de overlevingscurve uit deze studie, het is echter niet inzichtelijk hoe deze schatting heeft plaatsgevonden. Ook is aangenomen dat de gebruikte schattingen voor elke injectie gelijk blijven. Tenslotte is voor de bepaling na twee weken de gemiddelde effectiviteit van de uitkomsten tussen dag 1 en dag 13 genomen.

Utiliteit:

Voor de schattingen van de utiliteiten is één bron gebruikt. Voor de base-case analyse is gebruikt gemaakt van gegevens uit een studie van het PHARMO instituut.⁴ In deze studie zijn de utiliteiten bepaald met behulp van een EQ-5D vragenlijst bij patiënten met en zonder opioïdgeïnduceerde obstipatie. Deze patiënten zijn gerekruteerd via de apotheken waar zij hun opioïden ophalen. Op basis van de resultaten uit het PHARMO rapport kan worden vastgesteld dat alle patiënten kanker hebben en daarnaast ernstige obstipatie of milde obstipatie in combinatie met gebruik van laxantia. De uiteindelijke utiliteiten die zijn geschat voor deze patiëntengroepen zijn 0.63 (zonder obstipatie) en 0.39 (met obstipatie). Hoewel de ernst van de constipatie in deze patiëntenpopulatie niet duidelijk gedefinieerd is komt deze patiëntengroep waarschijnlijk in aanmerking voor behandeling met methylalntrexon.

QALY:

Voor de twee gezondheidstoestanden met en zonder obstipatie is de totale tijdsduur vermenigvuldigd met de gemiddelde utiliteit om zo de gemiddelde voor kwaliteit gecorrigeerde levensdagen en levensjaren (QALY) per patiënt per behandelingsregime te berekenen.

Conclusie: De benaderingswijze die gekozen is door de fabrikant om de tijd zonder obstipatie en QALY's te berekenen is plausibel, met de uitzondering dat onduidelijk is hoe de 48-uurs effectiviteitsgegevens zijn geschat.

4.C. Kosten

Voor de kostenanalyse wordt uitgegaan van directe medische kosten (methylnaltrexon, klysma's, manuele disimpactie en verpleegkundige hulp (zie tabel 1)). Volumes van zorg werden geschat op basis van de registratiestudie.³ Het is niet duidelijk hoe het aantal uren verpleegkundige zorg per patiënt met obstipatie per dag is geschat. Hiervoor wordt verwezen naar een onderzoek onder verpleegkundigen.⁵

Tabel 1: Identificatie, meting en waardering van kosten van de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie

Identificatie (items)	Meting (volume)	Waardering (prijs)
<i>Directe medische kosten</i>		
Medicatie aanschafkosten methylnaltrexon	op basis van de gegevens uit de registratiestudie ³ en de kostenconsequentieraming van Mapi Values ⁶	fabrikant
Medicatie toedieningskosten	schatting van de tijdsduur op basis van toediening etanercept ⁷	beleidsregel kostenstructuur CA-217 (http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf)
Kosten van klysma	op basis van de registratiestudie	farmaceutisch kompas en GIP databank
Kosten manuele disimpactie	op basis van de registratiestudie en adviesraad experts	beleidsregel kostenstructuur CA-217 (http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf)
Overige kosten verpleegkundige voor obstipatie	onderzoek verpleegkundigen ⁵ .	beleidsregel kostenstructuur CA-217 (http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf)

Directe medische kosten:

- **Aanschafkosten medicatie:** de volumebepalingen voor methylnaltrexon zijn bepaald op basis van de assumptie dat patiënten eens per twee dagen behandeld zullen worden. Indien methylnaltrexon effectief is, zal een patiënt tot het eind van zijn leven hiermee behandeld worden, indien het niet effectief is zal de behandeling na twee weken gestopt worden (7 behandelingen). Van belang is ook de levensduur van de patiënt, die afhankelijk blijkt te zijn van het gewicht (> 61 jaar versus \geq 61 jaar). De levensduur van de patiënt is bepaald op basis van een expertpanel van vijf huisartsen en drie medisch specialisten (zie rapport kostenconsequentieraming door MapiValues).⁶
- **Toediening medicatie:** Er is hier sprake van een subcutane dosering van het middel; de fabrikant gaat er vanuit, op basis van gegevens over het injecteren van etanercept⁷, dat deze subcutane toediening 22 minuten kost voor een verpleger. Met betrekking tot de kosten van een verpleegkundige wordt uitgegaan van een nieuwe beleidsregel kostenstructuur van de NZA (<http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf>). De uurkosten zijn vergelijkbaar (€65.30) met de uurkosten zoals gebruikt in de kostenhandleiding Oostenbrink⁸ (€58,90 in 2003) indien er voor inflatie wordt gecorrigeerd. De fabrikant varieert ook de duur van de subcutane toediening in de univariate gevoeligheidsanalyse.
- **Klysma:** op basis van de registratiestudie³ wordt vastgesteld welk percentage patiënten (controle en methylnaltrexon) een klysma hebben gehad in de twee eerste weken van behandeling. Vervolgens zijn een aantal aannames gemaakt:
 - o patiënten krijgen maar één klysma per twee weken;
 - o op basis van het percentage en de totale kosten van het klysma worden gemiddelde kosten per week per patiënt (voor alle patiënten) berekend;
 - o er wordt vanuit gegaan dat deze kosten over de gehele periode dat de patiënt leeft moeten worden berekend.

De fabrikant geeft aan dat de kosten van het klysma zijn bepaald op basis van de prijs van de meest voorkomende klysma's, docusinezuur (na-zout) inclusief combinatiepreparaten en laurylsulfaat inclusief combinatiepreparaten en hun gebruiksdeel in 2007 volgens de GIP databank (<http://www.gipdatabank.nl>). Ook varieert de fabrikant de kosten van het klysma in de univariate gevoeligheidsanalyse.

- **Manuele disimpactie:** op basis van de registratiestudie³ wordt vastgesteld welk percentage patiënten (controle en methylnaltrexon) een manuele disimpactie hebben gehad in de twee eerste weken van behandeling. Vervolgens zijn een aantal aannames gemaakt:

- o patiënten krijgen maar één manuele disimpactie per twee weken;
- o een verpleger heeft een half uur nodig voor deze procedure. De fabrikant baseert de tijdsduur met name op een consultatie van een adviesraad, het is echter onduidelijk welke experts deel uit maken van deze adviesraad;
- o op basis van het percentage en de totale kosten van het klysma worden gemiddelde kosten per week per patiënt (voor alle patiënten) berekend;
- o er wordt vanuit gegaan dat deze kosten over de gehele periode dat de patiënt leeft moeten worden berekend.

Met betrekking tot de kosten van een verpleegkundige die de manuele impactie moet uitvoeren wordt uitgegaan van een nieuwe beleidsregel kostenstructuur van de NZA (<http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf>). Ook varieert de fabrikant de kosten van de manuele disimpactie in de univariate gevoeligheidsanalyse.

- Overige kosten verpleegkundige: De fabrikant geeft aan dat bij deze patiënten met een gevorderde ziekte extra werk moet worden gedaan voor de behandeling van obstipatie. Het gemiddelde aantal uren per dag per patiënt met obstipatie dat een verpleegkundige nodig heeft is bepaald naar aanleiding van een onderzoek onder verpleegkundigen.⁵ Met betrekking tot de kosten van een verpleegkundige wordt uitgegaan van een nieuwe beleidsregel kostenstructuur van de NZA (<http://www.nza.nl/13755/15924/CA-217.pdf>).

Directe niet-medische kosten:

De schattingen van reiskosten (volumina) voor de verschillende behandelingen zijn niet meegenomen. De fabrikant geeft aan dat hierover geen gegevens beschikbaar zijn en veronderstelt dat, indien deze kosten zouden worden meegenomen, dit een positief effect zal hebben op de schatting van de IKER van methylalntrexon.

Indirecte niet-medische kosten:

Kosten voor productiviteitsverlies zijn niet meegenomen. De fabrikant geeft aan dat hierover geen gegevens beschikbaar zijn en veronderstelt ook voor deze kostenitems dat, indien deze kosten zouden worden meegenomen, dit een positief effect zal hebben op de schatting van de IKER van methylalntrexon.

Prijnsindex en discontering:

De kosten zijn niet gediscoteerd omdat de patiënten nooit langer dan één jaar na de start van de behandeling leven. Kostprijzen zijn gebaseerd op gegevens uit 2008.

Conclusie: Hoewel de CFH van oordeel is dat de onderbouwing van de kostenberekening, inclusief de reactie van de fabrikant, redelijk lijkt blijven er een aantal onduidelijkheden over:

- de onderbouwing dat het niet meenemen van de niet-medische kosten een positief effect zal hebben op de schatting van de IKER voor methylalntrexon ontbreekt;
- voor de kosten voor laurylsulfaat inclusief combinatiepreparaten is het bedrag van €1,12 meegenomen in plaats van de vermelde kosten (€1,33) in het farmacotherapeutisch kompas;
- het is onduidelijk welke experts benaderd zijn om de tijd die een verpleegkundige nodig heeft voor een manuele disimpactie vast te stellen;
- de twee onderzoeken naar de verpleegkundige kosten per patiënt met obstipatie per dag zijn slechts beperkt in tabelvorm beschikbaar gesteld.⁵ Er zijn een aantal punten van aandacht met betrekking tot de resultaten:
 - o het is onduidelijk in hoeverre de behandelingstijd voor manuele disimpactie in deze bepaling van de overige tijd die een verpleegkundige nodig heeft voor de zorg van geobstipeerde patiënten is meegenomen;
 - o het is niet inzichtelijk in hoeverre de ondersteunende taken in deze schatting van de overige verpleegkundige kosten alleen toe te wijzen zijn aan de obstipatie en niet aan de andere bijwerkingen van de opioïden?

4.d. Methode modellering

Zoals staat beschreven in paragraaf 3e gebruikt de fabrikant een beslisboom voor de farmaco-economische evaluatie (zie figuur 1). Standaardbehandeling en therapie met methylalntrexon worden onderscheiden. Daarna worden de patiënten onderverdeeld in patiënten die een complete defaecatie hebben binnen 4 uur, tussen 4 en 24 uur, tussen 24 en 48 uur, en geen complete defaecatie binnen 48 uur hebben. Vervolgens wordt die behandeling minimaal zes keer herhaald (elke twee dagen). Indien de behandeling dan niet heeft gewerkt wordt de behandeling gestopt. Indien de behandeling wel werkt wordt deze vervolgd tot het levenseinde van de patiënt.

Vanuit dit model wordt de totale tijd 'geobstipeerd' en de totale tijd 'niet geobstipeerd' berekend. Vervolgens kan deze tijd worden vermenigvuldigd met de utiliteiten voor de opioïd-behandelde patiënten met obstipatie en voor de opioïd-behandelde patiënten zonder obstipatie.

De aannames die de fabrikant gebruikt om met behulp van het model de IKER te berekenen staan in tabel 2.

Tabel 2: Overzicht van gedane aannames

Aanname	Beschrijving
patiëntenpopulatie	1245 (MAPI-Values kostenconsequentieraming) ⁶
4-uurs effectiviteitsdata	10,8% - 1,89 uur (beste ondersteunende zorg); 42,1% - 1,31 uur (methylalntrexon) ³
4-24-uurs effectiviteitsdata	22,9% - 13,32 uur (beste ondersteunende zorg); 19,5% - 10,41 uur (methylalntrexon) ³
24-48-uurs effectiviteitsdata	24,3% - 32,12 uur (beste ondersteunende zorg); 18,4% - 24,00 uur (methylalntrexon) ³
non-responders	42,0% (beste ondersteunende zorg); 20% (methylalntrexon) ³
utiliteiten	kwaliteit van leven wordt in deze patiënten vastgesteld op 0,63 (zonder obstipatie) en 0,39 (met obstipatie)(PHARMO instituut). ⁴
utiliteiten	patiënten uit het PHARMO onderzoek zijn vergelijkbaar aan de patiënten die met methylalntrexon zullen worden behandeld.
klysma	patiënten die gedurende de periode van de eerste twee weken klysma's hebben gebruikt doen dit slechts eenmalig
klysma	de kosten voor klysma gebruik worden over de totale populatie gemiddeld.
klysma	deze gemiddelde kosten per week (€0,21 best ondersteunende zorg, €0,14 methylalntrexon) worden gebruikt in de hele periode tot levenseinde
manuele disimpactie	patiënten die gedurende de periode van de eerste twee weken manuele disimpactie hebben gehad hebben dit slechts eenmalig gehad
manuele disimpactie	de kosten voor gebruik van manuele disimpactie worden over de totale populatie gemiddeld.
manuele disimpactie	deze gemiddelde kosten per patiënt (€2,30 best ondersteunende zorg, €1,04 methylalntrexon) worden gebruikt in de hele periode tot levenseinde
manuele disimpactie	behandeling kost 30 minuten van een verpleegkundige (€32,25)
kosten methylalntrexon	in eerste instantie krijgt ieder 12 mg
kosten methylalntrexon	kosten per injectie €44,82
kosten toediening methylalntrexon	verpleegkundige heeft 22 minuten nodig om methylalntrexon toe te dienen, kost €23,94
verpleegkundige hulp	verpleegkundige is ruim één uur per dag bezig per patiënt met obstipatie, dit kost €67,26
aantal dagen tussen toediening	methylalntrexon wordt om de dag gegeven

4.e. Gevoeligheidsanalyse

De fabrikant geeft aan een univariate gevoeligheidsanalyse te hebben uitgevoerd. Daarbij heeft hij de kosten voor klysma's en manuele disimpactie, de toedieningstijd van methylalntrexon, de overige verpleegkundige tijd en utiliteiten gevarieerd. Daarnaast heeft de fabrikant een scenario-analyse uitgevoerd; in plaats van 1 keer per 2 dagen wordt methylalntrexon 1 keer per 3 dagen gegeven. Tenslotte heeft de fabrikant een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd voor het base-case scenario en de alternatieve scenario-analyse.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen methoden voor de gevoeligheidsanalyse.

5. Uitkomsten

5.a. Effecten

In tabel 3 zijn de uitkomsten voor de in de base-case gerapporteerde effecten samengevat.

Tabel 3: Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in het aantal jaren zonder obstipatie en het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) per persoon

	Disconteringsvoet 0%			
	Tijd zonder obstipatie (jaren)	Vershil	QALY's	Vershil
methylalntrexon	0,23		0,21	-
best ondersteunende zorg	0,13	0,10	0,18	0,029

5.b. Kosten

In tabel 4 zijn de uitkomsten voor de in de base-case gerapporteerde kosten samengevat.

Tabel 4: Totale kosten per patiënt per jaar

Disconteringsvoet 0%		
	Totale kosten	Verschil
methylnaltrexon	€ 7.138	€ -
best ondersteunende zorg	€ 6.170	€ 967

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 5 voor de in de base-case analyse gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit en kostenutiliteit.

Tabel 5: Incrementele kosteneffectiviteit en kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en per gewonnen QALY (IKUR)

Disconteringsvoet 0%		
	IKER (kosten per gewonnen obstipatievrij jaar)	IKUR
best ondersteunende zorg	€ 9.289	€ 33.464

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de berekening van de IKER en IKUR plausibel is.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

In de resultaten van de gevoeligheidsanalyses worden de univariate analyse, scenario-analyse en de probabilistische gevoeligheidsanalyses gepresenteerd. De univariate analyses laten zien dat met name variatie in de overige verpleegkundige kosten, maar ook in de utiliteiten, een groot effect hebben op de schatting van de IKUR. De scenario-analyse laat zien dat indien methylnaltrexon eens per drie dagen in plaats van eens per twee dagen wordt gebruikt methylnaltrexon kostenbesparend is. De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse laten zien dat de meeste schattingen van de incrementele kostenutiliteit in het noordoost kwadrant van de 'cost-effectiveness plane' liggen; meer effect tegen een hogere prijs, een minderheid ligt in het zuidoost kwadrant (meer effect tegen een lagere prijs). 30% van de schattingen ligt onder een IKER van €20.000, 90% ligt onder een IKER van €80.000. Indien een probabilistische gevoeligheidsanalyse wordt uitgevoerd met een eenmaal per drie dagen toediening van methylnaltrexon liggen de meeste schattingen van de IKER in het zuidoost kwadrant.

Conclusie: De CFH is van oordeel is dat de gevoeligheidsanalyses de verwachte variatie in de IKUR voldoende weergeeft. De gevoeligheidsanalyses laten zien dat met name de berekening van de overige verpleegkundige kosten bepalend is voor de uiteindelijke geschatte IKUR. Een punt van aandacht is wel dat in de probabilistische gevoeligheidsanalyse alleen de klinische effectiviteit wordt gevarieerd terwijl volgens de CFH ook de kosten en utiliteiten zouden moeten worden gevarieerd.

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat in vergelijking met beste ondersteunende zorg methylnaltrexon klinische voordelen (in de vorm van een langere tijd zonder obstipatie) en toegenomen kwaliteit van leven biedt tegen een acceptabele prijs.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van methylnaltrexon ten opzichte van beste ondersteunende zorg voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

1. De schatting van de effectiviteit op 48 uur is onduidelijk beschreven;
2. De overige verpleegkundige kosten worden geschat op basis van een rapport⁵ met beperkte informatie over de gebruikte onderzoeksmethodieken.
3. Bij de uitvoering van de probabilistische gevoeligheidsanalyse dienen zowel de effectiviteit als de kosten en utiliteiten te worden gevarieerd.

7. Literatuur

1. Onder verantwoording van de redactie Palliatieve Zorg. Obstipatie. Landelijke richtlijn, versie 1.0.2006. Richtlijnen voor de praktijk. 2008.
2. Assessment report for Relistor (EPAR). EMEA, editor. EMEA/H/C/870. 2008. London.
3. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2332-2343.
4. PHARMO Institute. Burden of illness and quality of life in relation to opioids and constipation. Part A: Advanced illness. 2008. Utrecht, NL, PHARMO Institute.
5. Schippers J. Opiaatgeïnduceerde constipatie bij terminaal zieke patiënten. Een internetonderzoek onder verpleegkundigen. December 2007 en februari/maart 2008. 2008. GfK HealthCare Nederland.
6. Drost P. Kosten Consequentie Raming farmaciebudget bij opname van Relistor voor patiënten met opioidgeïnduceerde constipatie in Nederland. 28-5-2008. Houten, NL, MAPI Values.
7. Nuijten MJ, Engelfriet P, Duijn K, Bruijn G, Wierz D, Koopmanschap M. A cost-cost study comparing etanercept with infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(10):1051-1064.
8. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 oktober 2008

Farmacotherapeutisch rapport methylnaltrexon (Relistor®) bij de indicatie opioïdgeïnduceerde obstipatie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel methylnaltrexon (Relistor®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Methylnaltrexon geeft bij ongeveer de helft van de patiënten met gevorderde ziekte, die palliatieve zorg krijgen en opioïdgeïnduceerde obstipatie hebben, een defecatie binnen 4 uur na subcutane toediening. Het effect is statistisch significant beter dan placebo. Op de secundaire eindpunten 'de mediane tijd tot defecatie na de eerste dosis' en 'het percentage patiënten met ≥ 3 defecaties per week' was methylnaltrexon eveneens statistisch significant beter en ook klinisch relevant.

Toepassing van methylnaltrexon gaat niet gepaard met een vermindering van de analgesie of met onttrekkingsverschijnselen. Gezien de kanttekeningen onder 4.a. is nader onderzoek gewenst naar de werkzaamheid/effectiviteit bij verschillende opioïden, waarbij in de baseline karakteristieken ook gelet wordt op relevante comedicaatie en comorbiditeit. Voorts dient het belang van een goed laxansbeleid tijdens gebruik van een opioïd onder de aandacht te worden gebracht. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd.

Tijdens kortdurend gebruik van methylnaltrexon in de klinische onderzoeken zijn ten opzichte van placebo tot dusver met name maag-darmklachten naar voren gekomen zoals buikpijn, misselijkheid, flatulentie en diarree. .

Met methylnaltrexon is nog beperkte ervaring opgedaan.

Er zijn voor het gebruik van methylnaltrexon binnen het geregistreerde indicatiegebied nauwelijks beperkingen. Een beperking is het gebrek aan gegevens over het gebruik bij kinderen.

Methylnaltrexon heeft een grote toepasbaarheid.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie heeft methylnaltrexon bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en een onvoldoende respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia hebben, een therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Relistor®
Samenstelling	Methylnaltrexon(bromide), injectievloeistof 20 mg/ml: 0,6 ml (= 12 mg)
Geregistreerde indicatie	Behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is.
Dosering	Methylnaltrexon wordt subcutaan toegediend. <i>Volwassenen:</i> bij een lichaamsgewicht van 38-61 kg: 8 mg (0,4 ml), bij 62-114 kg: 12 mg (0,6 ml), om de andere dag, of eventueel met langere tussenpozen. Alleen indien er geen defecatie na toediening van de dosis van de dag ervoor heeft plaatsgevonden kan een doseringsinterval van 24 uur worden aangehouden. Bij een lichaamsgewicht buiten het bereik is de enkelvoudige dosis 0,15 mg/kg. Bij ernstige nierinsufficiëntie de dosis aanpassen: bij een lichaamsgewicht 62-114 kg: 8 mg en bij een lichaamsgewicht buiten dit bereik 0,075 mg/kg.
Werkingsmechanisme	Opioïdreceptorantagonist met selectieve werking op de μ -receptor

	via een reversibele, competitieve binding. Het heeft een geringere affiniteit voor de κ -receptor. Als quaternair amine heeft methylnaltrexon voornamelijk een perifere werking. Hierdoor verbetert het de verstoorde darmmotiliteit door opioïdgebruik zonder beïnvloeding van de centraal analgetische werking.
--	--

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Gebruik van opioïden gaat veelal gepaard met bijwerkingen die zodanig ernstig kunnen zijn dat adequate pijnstilling niet kan worden bereikt.^{1,2} Een voorbeeld van een dergelijke bijwerking is die op het maag-darmkanaal die gepaard gaat met misselijkheid, braken, gastro-oesofageale reflux, buikpijn, accumulatie van gassen en retentie van feces in het colon en incomplete defecatie. Een ernstige vorm hiervan kan leiden tot fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie, pseudo-obstructie met anorexie, urineretentie met overlopincontinentie, en verwardheid.²

De bijwerkingen op het maag-darmkanaal zijn in de normale therapeutische doseringen het gevolg van stimulatie van vooral perifere μ -receptoren, die vóórkomen in de plexus myentericus en de plexus submucosus in de darmwand.² Stimulatie van μ -receptoren in de plexus myentericus vermindert de afgifte van acetylcholine. Dit leidt tot een verminderd peristaltische reflex, onafhankelijke contracties, verminderde voortstuwing van de darminhoud, een verhoogde tonus van de ileocaecale overgang en de anale sfincter, een langere passagetijd in de dunne en dikke darm en een onvolledige defecatie. De langere verblijftijd in de darmen zorgt voor harde, relatief droge ontlasting door toegenomen absorptie van water en elektrolyten. Stimulatie van μ -receptoren in de plexus submucosus verhoogt de afgifte van noradrenaline, dat via stimulatie van α_2 -receptoren een remming bewerkstelligt van de afgifte van spijsverteringssappen.

Er zijn geen eenduidige incidentie- en prevalentiecijfers over opioïdgeïnduceerde obstipatie.³ De variatie is mogelijk te wijden aan het ontbreken van een officiële definitie van opioïdgeïnduceerde obstipatie en door variaties in bijkomende oorzaken.^{3,4}

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is geen aparte officiële (evidence based) richtlijn voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie beschikbaar. De meeste informatie is te vinden in richtlijnen voor palliatieve zorg. Naast lokale richtlijnen is in Nederland ook een landelijke richtlijn voorhanden, waarin deze problematiek aan de orde komt.⁴ Deze richtlijn is gebaseerd op literatuur en consensus en wordt onderschreven door de 'Vereniging van Integrale Kanker Centra' (VIKC). In de richtlijn wordt de nadruk gelegd op de preventie van obstipatie bij opioïdgebruik met niet-medicamenteuze behandeling (zoals indien mogelijk aanpassing van voedsel- en vochtinname en voldoende beweging) en met gebruik van laxantia. Indien desondanks toch (hinderlijke) obstipatie optreedt wordt eerst nagegaan of in belangrijke mate veroorzaakt is door het opioïdgebruik. Is dit het geval dan kan een combinatie van laxantia worden geprobeerd en/of overgeschakeld worden op een ander opioïd (opioïdrotatie).

In internationale richtlijnen voor palliatieve zorg wordt vooral ingegaan op het laxantiagebruik (preventie en behandeling).^{5,6} Er wordt geen informatie gegeven over opioïdrotatie. In de richtlijn van het 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN) wordt als overweging meegegeven eventueel een prokineticum zoals metoclopramide aan de medicatie toe te voegen.⁵ Cherny et al. heeft in nauwe samenwerking met de 'European Association of Palliative Care' (EAPC) richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van bijwerkingen door opioïdgebruik.³ Zij noemen naast symptomatische behandeling verder dosisreductie van het opioïd onder toevoeging van een ander analgeticum, opioïdrotatie of eventueel een verandering van toedieningsweg van het opioïd. In het algemeen wordt in de richtlijnen geadviseerd een combinatie te gebruiken van een contactlaxans (bisacodyl, senna) en een laxans die ontlasting zachter maakt (osmotische laxantia, emollientia, macrogolen). De NICE-richtlijn geeft indicaties voor benodigde doseringen.¹⁰ Bisacodyl kan tot

driemaal daags 20 mg worden gegeven (off label gebruik), macrogol 2-3 zakjes per dag, en lactulose vanaf tweemaal daags 15 ml. Volgens de NICE is het belangrijk de dosering van de laxantia op te hogen op het moment dat de dosering van het opioïd wordt verhoogd. Methylalntrexon is geregistreerd voor toepassing wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende effect heeft gehad. Hierbij wordt methylalntrexon toegevoegd aan het laxantieregime om complicaties zoals het optreden van fecale impactie te voorkomen. Hiervoor is op dit moment geen ander geneesmiddel of niet-medicamenteuze behandeling beschikbaar. In dit rapport zal methylalntrexon daarom alleen worden vergeleken met placebo.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR en van goed uitgevoerde klinische vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 15 mei 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: methylalntrexon*. Hierbij is nog een gerandomiseerd, dubbelblind, dose-ranging studie gevonden (subcutane toediening).⁸

Naast een fase 2 dose-ranging studie is één gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek gepubliceerd waarbij methylalntrexon in vaste dosering subcutaan werd toegediend.^{8,9} De resultaten van een ander fase 3 onderzoek worden alleen in het EPAR besproken. Bij dit onderzoek is alleen de eerste dag dubbelblind uitgevoerd. Verder kon in het open vervolggedeelte van 4 maanden de dosis worden verdubbeld (0,30 mg/kg lichaamsgewicht). Deze verdubbeling van de dosis valt echter niet binnen de doseringsrange zoals genoemd in de SPC-tekst. In dit rapport zullen daarom met name de resultaten van het gepubliceerde fase 3 onderzoek worden besproken.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van methylalntrexonbromide is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Er zijn geen officiële richtlijnen voor onderzoek van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van (chronische) obstipatie.² Er zijn dan ook geen officieel gevalideerde klinische eindpunten voor de beoordeling van werkzaamheid en effectiviteit vastgesteld.

In het onderzoek van **Thomas et al.** is gekozen voor twee primaire eindpunten: het percentage patiënten met een defecatie binnen 4 uur na de eerste dosis en het percentage patiënten met een defecatie binnen 4 uur na de 2^e - 4^e dosis.⁹ Deze defecaties mochten niet het gevolg zijn van het gebruik van rescue medicatie (zoals een klysma of zetpil).

In dit onderzoek werden 133 patiënten gerandomiseerd. *Inclusiecriteria* waren een leeftijd van = 18 jaar, terminale ziekte met een levensverwachting van = 1 maand, gebruik van een opioïd voor pijnstilling gedurende tenminste 2 weken, een stabiel medicatieschema van opioïden en laxantia gedurende tenminste 3 dagen, en opioïdgeïnduceerde obstipatie (gedefinieerd als minder dan 3 defecaties gedurende de laatste week zonder een defecatie gedurende de laatste 24 uur of geen defecatie gedurende de laatste 48 uur). *Exclusiecriteria* waren obstipatie primair door andere oorzaken, diverticulitis, mechanische maagdarmonstructie, flexibele peritoneale katheter, fecale impactie, acute buik en colostoma. Rescue medicatie met laxantia was mogelijk, maar niet gedurende 4 uur vóór of na toediening van methylalntrexon of placebo. Na 8 dagen kon bij patiënten die minder dan driemaal rescue laxantia hadden moeten gebruiken, de dosering worden verdubbeld. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' and 'last observation carried forward'. Na het twee weken dubbelblind onderzoek konden patiënten doorstromen naar een 3 maanden open vervolgonderzoek. Dit vervolgonderzoek was alleen exploratief en er werden daarom geen eindpunten vooraf gedefinieerd. De resultaten zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1. Uitkomsten placebogecontroleerd onderzoek

Studie, duur	Geneesmiddel	N	primaire eindpunten	p-waarde
Thomas et al. ⁹ , 2 weken dubbelblind	methylnaltrexon 0,15 mg/kg odd* placebo odd	62 71	% patiënten met een defecatie binnen 4 uur na 1 ^e dosis 48% 15%	p < 0,001
	methylnaltrexon 0,15 mg/kg odd placebo odd	62 71	% patiënten met een defecatie binnen 4 uur na 2 ^e - 4 ^e dosis dosis 52% 8%	p < 0,001

* odd = om de dag

Indien bij gebruik van methylnaltrexon defecatie optreedt, gebeurt dit bij de helft van de patiënten binnen 30 minuten na de eerste dosis.⁹ In het onderzoek van Thomas et al. was de mediane tijd tot defecatie na de eerste dosis ca. 6 uur bij gebruik van methylnaltrexon *versus* 48 uur bij gebruik van placebo (p < 0,001). Het percentage patiënten met ≥ 3 defecaties per week was 68% voor methylnaltrexon *versus* 45% placebo (p = 0,009). Dit waren vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten.

Tijdens het open onderzoek werd methylnaltrexon *zo nodig* gebruikt met een dosis van 0,075 – 0,30 mg/kg/lichaamsgewicht. In het algemeen bleef de respons op methylnaltrexon bij voortgezet gebruik behouden. In het EPAR wordt nog vermeld dat van de patiënten die de behandeling vervolgden, ongeveer 10% de behandeling staakte vanwege onvoldoende werkzaamheid. Het betrof 4 patiënten die eerder behoorden tot de placebogroep (40 patiënten) en 5 die eerder methylnaltrexon hadden gehad (41 patiënten).

Gebruik van methylnaltrexon had geen nadelige invloed op het pijnstillend vermogen van het opioïd (pijnscore 1-10) en gaf geen aanleiding tot onttrekkingsverschijnselen ('Modified Himmelsbach Withdrawal Scale').⁹

Discussie:

De door Thomas et al. gekozen primaire eindpunten geven aan dat methylnaltrexon meer bedoeld is voor 'gebruik indien nodig' (*zo nodig*), dan voor chronisch gebruik naast een opioïd zoals bij de laxantia het geval is. Bij chronisch gebruik zouden 'het percentage patiënten met een verbetering van het defecatiepatroon tot binnen normale grenzen' en 'het percentage patiënten bij wie geen complicatie tengevolge van obstipatie optreedt' betere eindpunten voor effectiviteit zijn. Op zich is het niet zo relevant of een defecatie binnen 4 uur of binnen 8 uur optreedt. Ook zou het percentage responders en non-responders meer inzicht geven.

Verder is het inclusiecriteria 'gedurende de afgelopen 48 uur geen defecatie' op zich niet afdoende om (opioïdgeïnduceerde) obstipatie te omschrijven. In het EPAR staat de informatie dat uiteindelijk een groot deel van deze patiënten ook een verminderd defecatiepatroon had ('minder dan 3 defecaties gedurende de laatste week'). Hierdoor wordt het waarschijnlijker dat de patiënten inderdaad obstipatie hadden. In hoeverre bij de onderzochte populatie sprake was van een therapieresistente obstipatie is echter onduidelijk. De fabrikant geeft aan dat de patiënten gemiddeld 2,5-2,7 laxantia gebruikten (mediaan 2 tot 3, minimum 1, maximum 6). Hierbij namen ruim 80% contactlaxantia, 40% emollientia en ruim 30% osmotische laxantia. Het is niet bekend welke doseringen zijn toegepast. De auteurs geven in hun beschouwing aan dat de onderzochte populatie als geheel niet kan worden beschouwd als therapieresistent voor een optimaal ingestelde laxantherapie. Volgens de auteurs betreft het echter wel een klinisch belangrijke groep patiënten die een onvoldoende respons hadden op een redelijk laxansregime (tenminste 2 laxantia waarvan het merendeel een combinatie had van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt) en bij wie in de praktijk aanpassing van het laxansschema waarschijnlijk onvoldoende effect zou sorteren of zouden worden onderworpen aan invasieve rectale methoden van ontlasting.

Een andere kanttekening bij het onderzoek van Thomas et al. is het feit dat de gebruikte opioïden niet nader gespecificeerd zijn. Aangezien opioïden kunnen verschillen in hun affiniteit tot de verschillende opioïdreceptoren, is een niet-gelijke verdeling ervan in de baselijnkarakteristieken

mogelijk van invloed op de uitkomsten. In het EPAR staat vermeld dat de subgroepen naar soort opioïd te klein waren om alsnog een *post hoc* analyse te verrichten. In het onderzoek is wel gecorrigeerd voor eventuele verschillen in gebruikte dosering van opioïden (morfine-equivalenten). De fabrikant geeft aan dat opioïdrotatie geen onderdeel uitmaakte van het onderzoeksprotocol (gebruikelijke behandeling; zie paragraaf 3.b.). Het is de vraag of het aanbevelingswaardig is om bij de onderzochte categorie patiënten (palliatief met een beperkte levensverwachting van < 6 maanden) opioïdrotatie toe te passen. Argumenten om dit niet te doen zijn de volgende: het duurt te lang voordat het andere opioïd goed is ingesteld en de darm weer op gang is gekomen, het geadviseerde fentanyl is niet altijd toepasbaar, en het is onzeker of een volgend opioïd de eenmaal bestaande obstipatie kan opheffen.

Verder zijn er zoals aangegeven onder paragraaf 3.a. nog andere factoren die van invloed kunnen zijn op de uitkomst obstipatie. Factoren van algehele conditie zoals zwakte en fysieke inactiviteit/bedrust waren gelijk verdeeld over de onderzoeksgroepen ('WHO performance criteria'). Het is echter onduidelijk of aandacht besteed is aan andere factoren zoals comorbiditeit en comedicaatie (anti-emetica, medicatie met parasymphaticolytische component, NSAID's).

De uitkomsten van het open vervolgonderzoek zijn alleen indicatief. Bovendien kon in die periode de dosering worden opgehoogd tot 0,30 mg/kg lichaamsgewicht. Deze dosering valt buiten de range genoemd in de SPC-tekst.

Conclusie:

Methylalntrexon geeft bij ongeveer de helft van de patiënten met gevorderde ziekte, die palliatieve zorg krijgen en opioïdgeïnduceerde obstipatie hebben, een defecatie binnen 4 uur na subcutane toediening. Het effect is statistisch significant beter dan placebo. Op de secundaire eindpunten 'de mediane tijd tot defecatie na de eerste dosis' en 'het percentage patiënten met ≥ 3 defecaties per week' was van methylalntrexon eveneens statistisch significant beter en ook klinisch relevant. Toepassing van methylalntrexon gaat niet gepaard met een vermindering van de analgesie of met onttrekkingsverschijnselen.

Gezien de kanttekeningen onder 4.a. is nader onderzoek gewenst naar de werkzaamheid/effectiviteit bij verschillende opioïden, waarbij in de baseline karakteristieken ook gelet wordt op relevante comedicaatie en comorbiditeit. Voorts dient het belang van een goed laxansbeleid tijdens gebruik van een opioïd onder de aandacht te worden gebracht. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd.

4.b. Bijwerkingen

Volgens de SPC-tekst komen bij gebruik van methylalntrexon zeer vaak (> 10%) buikpijn, misselijkheid, flatulentie en diarree voor. Vaak (1-10%) komen voor: reactie op de injectieplaats zoals branderigheid, steken, pijn, roodheid, oedeem en verder duizeligheid.

In het EPAR worden geen aanvullende bijzonderheden over de veiligheid vermeld, anders dan dat het optreden van waterige ontlasting niet gerelateerd is aan de dosering (eventueel de eerste dosis uitgezonderd). Volgens het EPAR komen buikpijn (29% vs 10%), misselijkheid (12% vs 5%), flatulentie (13% vs 6%), diarree (6% vs 2%) en duizeligheid (7% vs 2%) vaker voor bij gebruik van methylalntrexon dan bij placebo; deze waren licht tot matig in ernst.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik langer dan 3 maanden en onvoldoende gegevens over het chronisch toepassen in een doseringsfrequentie van eenmaal per dag.

Discussie:

Het is mogelijk dat de geconstateerde bijwerkingen op het maag-darmkanaal in de onderzoeken voor een deel niet gerelateerd zijn geweest aan het gebruik van methylalntrexon, maar aan de onderliggende ziekte, comorbiditeit of het gebruik van comedicaatie.

Conclusie:

Tijdens kortdurend gebruik van methylalntrexon in de klinische onderzoeken zijn ten opzichte van placebo met name maag-darmklachten naar voren gekomen zoals buikpijn, misselijkheid, flatulentie en diarree.

4.c. Ervaring

In de klinische onderzoeken zijn tot nu toe 286 patiënten behandeld met methylalntrexon.

Methylnaltrexon is sinds juni 2008 in Canada op de markt. Er zijn dus nog geen praktijkgegevens beschikbaar.

Conclusie:

Met methylnaltrexon is nog beperkte ervaring opgedaan.

4.d. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid zijn in dit geval met name de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij ouderen en kinderen.

Contra-indicaties

In de SPC-tekst wordt als contra-indicatie vermeld: bekende of vermoede gastro-intestinale obstructie en acute buik. Deze aandoeningen passen echter in de differentiële diagnostiek van opioïdgeïnduceerde obstipatie.

Interactieprofiel

Methylnaltrexon wordt voornamelijk onveranderd in gelijke mate met de urine en de feces uitgescheiden. Er is nauwelijks sprake van metabolisme. Tot nu toe zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen met geneesmiddelen die renaal eveneens via het kationtransport systeem worden uitgescheiden.

Gebruik bij ouderen en kinderen

Gezien het geregistreerde indicatiegebied maakten ouderen in voldoende mate deel uit van de populatie in de klinische onderzoeken. In het onderzoek van Thomas et al. was de mediane leeftijd 71 jaar [34-98 jaar].

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar).

Conclusie:

Er zijn voor het gebruik van methylnaltrexon binnen het geregistreerde indicatiegebied nauwelijks beperkingen. Een beperking is het gebrek aan gegevens over het gebruik bij kinderen. Methylnaltrexon heeft een grote toepasbaarheid.

4.e. Gebruiksgemak

Methylnaltrexon wordt via een subcutane injectie toegediend. Als onderdeel van de palliatieve zorg bij patiënten met gevorderde ziekte is deze toedieningsvorm geen groot probleem.

Conclusie:

Methylnaltrexon heeft voor de beoogde patiëntengroep een redelijk gebruiksgemak.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De normale onderhoudsdosering voor lichaamsgewicht 62-114 kg is 12 mg om de dag.

De fabrikant geeft aan dat één ampul van 12 mg € 44,82 zal gaan bedragen (apotheekinkoopprijs (exclusief BTW)). Voor 3-4 ampullen per week komen de kosten daarmee per week op € 143,46 - € 179,28 en per maand op € 573,84 - € 717,12.

Volgens het EPAR bleek in de open label vervolgonderzoeken van de twee fase 3 studies de doseringsfrequentie echter gemiddeld eenmaal per 4-6 dagen te zijn (zo *nodig* gebruik). Het is dus voorstelbaar dat de maandelijkse kosten in de praktijk lager zullen uitvallen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van methylnaltrexonbromide

6.a. Claim van de fabrikant

Methylnaltrexon is de eerste gerichte behandeling voor opioïdgeïnduceerde obstipatie. Omdat naltrexon kan worden gebruikt nadat een gebruikelijke therapie met laxantia onvoldoende effectief is en daarom kan worden ingezet om complicaties zoals fecale impactie te voorkomen, heeft het volgens de fabrikant een meerwaarde voor de geregistreerde patiëntenpopulatie.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Methylnaltrexon kan bij een deel van de geregistreerde patiëntenpopulatie vrij snel na toediening een defecatie veroorzaken en verlichting geven. Het is niet zozeer aangetoond dat minder complicaties optreden. In de publicatie van Thomas et al. wordt niet vermeld hoeveel patiënten in beide groepen rescue medicatie nodig hadden. Maar gezien het feit dat methylnaltrexon *zo nodig* kan worden gebruikt, het beoogde effect bij een deel van de patiëntenpopulatie in het algemeen snel optreedt waardoor het risico van complicaties kleiner wordt, er voor zover bekend geen ernstige bijwerkingen zijn, de toepasbaarheid relatief groot is, er geen nadelige invloed op het pijnstillend vermogen van het opioïd is en er geen onttrekkingsverschijnselen zijn waargenomen, kan worden gezegd dat methylnaltrexon bij die patiëntenpopulatie een therapeutische meerwaarde heeft. Wel dient benadrukt te worden dat eerst een optimaal laxansregime dient te worden ingesteld alvorens over te gaan op de toepassing van methylnaltrexon.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de preventie van obstipatie door opioïdgebruik is een optimaal laxansschema van groot belang. Hierbij gaat het om preventief toepassen van één of meerdere laxantia in voldoende hoge dosering zodra behandeling met een opioïd wordt gestart en het ophogen van de dosering van de laxantia bij dosisverhoging van het opioïd. In het algemeen wordt geadviseerd een combinatie toe te passen van een contactlaxans en een laxans dat de ontlasting zachter maakt. Methylnaltrexon kan een alternatief zijn bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen en bij wie een optimaal laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid. Aangezien methylnaltrexon niet werkzaam is bij obstipatie door andere oorzaken, is een goede differentiële diagnostiek voor gebruik noodzakelijk.

8. Literatuur

¹Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2008: p. 1003-6

²Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction. *Drugs* 2003; 63: 649-71

³Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-54

⁴Obstipatie. Landelijke richtlijn, versie 1.0.2006. Onder verantwoordelijkheid van: Redactie Palliatieve Zorg: richtlijnen voor de praktijk. Geraadpleegd Augustus 2008 via www.pallialine.nl

⁵National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2008. Geraadpleegd Augustus 2008 via www.nccn.org

⁶WHO. Integrated management of adolescent and adult illness. Palliative care: symptom management and end-of-life care. Geneva, 2004.

⁷Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 22-7

⁸Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 458-68

⁹Thomas J, Karver S, Cooney GA et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43 *Editorial*: Berde C, Nurko S. Opioid side effects – mechanism-based therapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2400-1

¹⁰National Institute of Clinical Excellence (NICE). Richtlijn Palliative cancer care. 2008. Geraadpleegd augustus 2008 via www.nelm.nhs.uk.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 oktober 2008

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 6/E van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenconsequentieraming van opname van methylalntrexon (Relistor®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Methylalntrexonbromide is geregistreerd voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke handeling met laxantia onvoldoende effect heeft gehad. In deze kostenconsequentieraming worden de meer-/minderkosten van opname methylalntrexon in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming (uitgevoerd door MapiValues) opgesteld.¹ Deze kostenconsequentieraming gebruikt de berekeningen van de fabrikant om tot een beschouwing van de veranderingen in kosten ten laste van het extramurale farmaciebudget te komen. Voor deze kostenraming heeft de fabrikant gebruik gemaakt van een expertpanel van vijf huisartsen en drie medisch specialisten. Over het algemeen zijn de schattingen van deze experts gemiddeld, in sommige gevallen zijn alleen de schattingen van de vijf huisartsen gemiddeld. Deze experts zijn telefonisch geïnterviewd, ze hebben de vragenlijst één dag voor het interview ontvangen.

Aantallen patiënten

De fabrikant heeft gekozen voor een stapsgewijze schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met methylalntrexon:

1. Sterftegegevens uit 2004 van het CBS (2005) laten zien dat 82.675 mensen aan een niet-acute aandoening zijn overleden (www.statline.nl). De fabrikant geeft aan dat de meeste van deze patiënten kanker hebben. Chronisch hartfalen, COPD en cerebrovasculaire aandoeningen zijn andere veel voorkomende niet-acute doodsoorzaken. Op basis van een onderzoek uit 2000² en correctie voor de bevolkingsgroei schat de fabrikant dat bijna 60.000 patiënten niet-acuut buiten het ziekenhuis zullen overlijden. Een andere schatting in de factsheet palliatieve zorg, ook op basis van de CBS cijfers, van het netwerk palliatieve zorg (<http://www.netwerkpalliatievezorg.nl>) komt tot een vergelijkbare schatting (54.000 patiënten). Voor de verdere berekening gaat de CFH uit van de 60.000 patiënten op jaarbasis.
2. De fabrikant schat op basis van het expert panel¹ dat 62% (ruim 37.000 patiënten) van deze patiënten opioïden gebruikt. Een andere schatting laat zien dat 60-70% van deze palliatieve patiënten ernstige/chronische pijn ondervindt.³ Voor de verdere berekening zal de CFH uitgaan van deze 37.000 patiënten.
3. Een volgende stap in de berekening is de schatting van het aantal patiënten met opioïden dat problemen heeft met obstipatie. Op basis van het expertpanel schat de fabrikant dat van deze groep ongeveer 17.000 patiënten (46%) obstipatie hebben. Analyse van de buitenlandse literatuur⁴⁻⁶ lijkt aan te geven dat dit percentage aan de lage kant ligt (42-72%). Het probleem is echter dat de geanalyseerde patiëntengroepen vaak verschillen (bijv. alleen kanker- versus alle palliatieve patiënten met opioïden).⁴⁻⁶
4. Vervolgens berekent de fabrikant het aantal patiënten, behandeld met opioïden, met obstipatie dat laxantia gebruikt. Een recent proefschrift⁷ laat zien dat maar 52% van alle patiënten met laxantia wordt behandeld terwijl wel geadviseerd wordt om dit standaard te doen indien deze palliatieve patiënten opioïden voorgeschreven krijgen. Op basis van deze veronderstelling betekent dit dat ongeveer 9.000 van deze patiënten met laxantia worden behandeld.
5. Tenslotte moet worden geschat welk percentage van deze patiënten op laxantia falen. De schatting van dit percentage is afhankelijk van de vraag in hoeverre de patiënten de optimale en maximale behandeling met laxantia hebben ontvangen. Dergelijke gegevens zijn op dit moment noch nationaal noch internationaal beschikbaar. Volgens het expertpanel¹ zal bij ongeveer 25% van de patiënten behandeling met laxantia falen. Dat betekent dat 2.200 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met methylalntrexon.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de volgorde in de vaststelling van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor methylalntrexon incorrect is. Borgsteede⁷ heeft aangetoond dat 52% van alle palliatieve patiënten die opioïden gebruiken ook laxantia voorgeschreven krijgen (ruim 19.000 patiënten). In deze groep patiënten zullen een aantal patiënten, ondanks behandeling met laxantia, nog steeds last van obstipatie hebben, dit zal dan maximaal 25% zijn (4.800 patiënten). Bovendien kan een betere naleving van de richtlijn leiden tot een hoger percentage patiënten dat laxantia

gebruikt. Dit heeft waarschijnlijk ook tot gevolg dat meer patiënten 'falen' en vervolgens in aanmerking komen voor behandeling met methylnaltrexon. De CFH zal in deze kostenconsequentieraming daarom uitgaan van een range van 2.200 tot 4.800 patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met methylnaltrexon.

Kosten van gebruik

De fabrikant heeft een aantal scenario's afhankelijk van de doseringsfrequentie en de ampulgrootte opgesteld. Veronderstellingen bij deze scenario's zijn:

- De dosering van methylnaltrexon is afhankelijk van het lichaamsgewicht, voor patiënten onder de 61 kg wordt een dosis van 8 mg aangehouden; voor patiënten boven de 61 kg wordt een dosis van 12 mg aangehouden. Op dit moment is er alleen een 12 mg ampul beschikbaar (€44,82), maar de fabrikant geeft aan dat er na één jaar waarschijnlijk ook een 8 mg voorgevulde spuit beschikbaar komt, die dezelfde prijs per mg zal hebben.
- De doseerfrequentie is volgens de 1B tekst éénmaal per twee dagen. De fabrikant geeft aan dat de resultaten van de registratiestudie⁸ laten zien dat in het studiegedeelte na de twee eerste weken methylnaltrexon gemiddeld 1 keer per 3,4 dagen wordt gebruikt. Om die reden heeft de fabrikant een variant van 1 keer per drie dagen ook meegenomen in een tweetal additionele scenario-analyses.
- Voor de gebruiksduur wordt ervan uitgegaan dat de patiënten methylnaltrexon gebruiken tot het moment van overlijden. Met betrekking tot de levensverwachting is de fabrikant ervan uitgegaan dat de levensverwachting afhankelijk is van het gewicht van de patiënt en dat patiënten lichter dan 61 kg een kortere levensverwachting hebben dan patiënten van 61 kg en zwaarder. De fabrikant heeft het expertpanel gevraagd om de gemiddelde levensverwachting van de patiënten te schatten, voor de patiënten onder de 61 kg werd dit op 101 dagen geschat, voor de patiënten van 61 kg en hoger is de levensverwachting op 214 dagen geschat. Ook is op basis van het expertpanel geschat welk percentage van de patiënten minder dan 61 kg weegt (66%) en 61 kg en zwaarder (34%). Dat betekent dat het gemiddelde aantal toedieningen per patiënt varieert van 33.7 dagen (1 keer per drie dagen, onder de 61 kg) tot 107 toedieningen (1 keer per twee dagen, 61 kg en zwaarder)
- De vier scenario's, die de fabrikant heeft gebruikt, zijn:
 1. 1 keer per twee dagen en alleen 12 mg ampul beschikbaar;
 2. 1 keer per twee dagen en naast 12 mg ampul ook 8 mg voorgevulde spuit beschikbaar vanaf jaar 2;
 3. 1 keer per drie dagen en alleen 12 mg ampul beschikbaar;
 4. 1 keer per drie dagen en naast 12 mg ampul ook 8 mg voorgevulde spuit beschikbaar vanaf jaar 2.

Op basis van deze scenario's kan worden berekend dat de kosten per gemiddelde patiënt variëren tussen €1750,97 en €3124,40.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat voor de berekening van de kosten per patiënt, gezien huidige beschikbaarheid van alleen de 12 mg ampul, op dit moment zal moeten worden uitgegaan van deze toedieningsvorm.

3. Kostenconsequentieraming

Marktpenetratie

De fabrikant gaat ervan uit dat de marktopname van methylnaltrexon geleidelijk plaatsvindt; van 18% (jaar 1) naar 26% (jaar 2), 37% (jaar 3), 48% (jaar 4) en 54% (jaar 5). Dat is gebaseerd op een schatting van de vijf huisartsen van het expertpanel. Dat betekent dat het aantal patiënten per jaar zal stijgen van 387 (jaar 1) naar 569 (jaar 2), 834 (jaar 3), 1083 (jaar 4) en 1245 (jaar 5) indien wordt uitgegaan van de lage schatting van patiënten (2.200) door de fabrikant. Indien wordt uitgegaan van een hogere schatting van 4.800 patiënten worden deze aantallen ruimschoots verdubbeld.

Raming

Op basis van de vier scenario's en een schatting van 2.200 patiënten zullen de kosten dan variëren van €0.8 miljoen (scenario 4, minimaal scenario), €1.2 miljoen (scenario 1, maximaal scenario), €2.2 miljoen (scenario 4 minimaal scenario) tot €3.9 miljoen (scenario 1, maximaal scenario). Indien rekening wordt gehouden met een schatting van 4.800 patiënten betekent dat na vijf jaar, uitgaande van de 12 mg ampul de kosten kunnen uitkomen op €8.5 miljoen.

Off-label gebruik

Het is aannemelijk dat methylnaltrexon zinvol kan worden ingezet bij patiënten buiten de palliatieve zorg die opioïden gebruiken. De fabrikant geeft aan dat een plan ontwikkeld is om dit potentiële off-label gebruik zoveel mogelijk te beperken. Desondanks heeft de fabrikant getracht om een schatting te maken van het aantal patiënten aan wie mogelijk off-label methylnaltrexon zou kunnen worden voorgeschreven. Hierbij is voor een vergelijkbare trapsgewijze benadering gekozen als bij de bepaling van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor methylnaltrexon:

1. Op basis van een studie van TNS-NIPO⁹ is geschat dat ongeveer 2.5 miljoen mensen in Nederland last hebben van chronische pijn.
2. Vervolgens is in deze studie⁹ (bij mensen van 60 jaar en ouder¹) bepaald dat 25% niet wordt behandeld voor chronische pijn. 37% van deze patiënten behandelt zelf de pijn. De overige 38% wordt wel behandeld, waarvan 73% met medicatie.
3. 13% van deze populatie wordt behandeld met opioïden, hierbij gaat het om ruim 90.000 patiënten.⁹
4. Vervolgens wordt er hierbij van uitgegaan dat ongeveer 50% met laxantia zal worden behandeld (ongeveer 45.000 patiënten).
5. Tenslotte wordt op basis van een artikel van Slappendel¹⁰ aangegeven dat laxantia slechts bij 5% van deze patiënten (ongeveer 2.200 patiënten) falen, hetgeen laag is in vergelijking met het falen bij palliatieve patiënten (25%). Het is onduidelijk in hoeverre deze groep patiënten met lage rugpijn die behandeld wordt met twee typen opioïden representatief is voor de gehele populatie patiënten die alle opioïden gebruikt.

Het is op dit moment onduidelijk hoe lang deze patiënten methylnaltrexon zouden gaan gebruiken, maar gezien de langere levensverwachting van deze patiënten, in vergelijking tot de palliatieve patiënten, lijken de kosten per patiënt vergelijkbaar of zelfs hoger te kunnen liggen voor deze patiënten in vergelijking tot de palliatieve patiënten.

4. Conclusies

Opname van methylnaltrexon in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen na vijf jaar minimaal circa €3.9 miljoen per jaar en maximaal circa €8.5 miljoen op jaarbasis. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen:

- de schatting van het aantal palliatieve patiënten, dat opioïden gebruikt en ondanks optimaal gebruik van laxantia nog steeds obstipatieproblemen heeft;
- de beschikbaarheid van de voorgevulde 8 mg spuit'
- off-label gebruik van methylnaltrexon.

Indien het off-label gebruik niet beperkt wordt kan dit mogelijk leiden tot een verdubbeling van de meerkosten zoals deze nu in de kostenconsequentieraming worden berekend.

5. Referenties

1. Drost P. Kosten Consequentie Raming farmaciebudget bij opname van Relistor voor patiënten met opioïdgeïnduceerde constipatie in Nederland. 28-5-2008. Houten, NL, MAPI Values.
2. Francke AL, Willems DL. Palliatieve zorg vandaag en morgen: feiten, opvattingen en scenario's. 2000. Elseviers gezondheidszorg.
3. Beuken van den MHJ, Janssen MLE, Eyck MAMF. Het palliatief formularium, een praktische leidraad. 1e editie e.d. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2003.
4. Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? Am J Hosp Palliat Care 2005; 22(5):375-381.

¹ Er wordt vanuit gegaan dat de gebruikte percentages bij de patiënten van 60 jaar en ouder kunnen worden gebruikt voor de hele patiëntenpopulatie van 18 jaar en ouder.

5. Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. Support Care Cancer 2008; 16(5):453-459.
6. Cook SF, Lanza L, Zhou X, Sweeney CT, Goss D, Hollis K et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(12):1224-1232.
7. Borgsteede S. End-of-life care in General Practice in the Netherlands. 22-12-2006. Amsterdam, NL, EMGO Institute.
8. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008; 358(22):2332-2343.
9. Lammerts-van Bueren W. Als de pijn nooit ophoudt, een onderzoek naar chronische pijn bij 60-plussers. Rapport A7368. 2000. TNS-NIPO.
10. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. Eur J Pain 2006; 10(3):209-217.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 oktober 2008